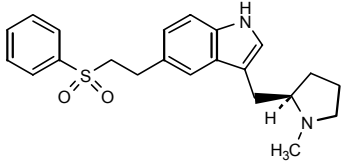
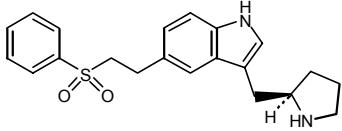
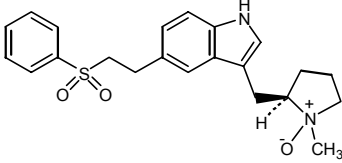


ホ．薬理作用

1．効力を裏付ける薬理試験	237
総括	237
(1) 片頭痛発作の要因及びエトトリプタンの作用機序	240
(2) 薬効を裏付ける試験	242
1) 5-HT _{1B} , 5-HT _{1D} 及び5-HT _{1F} 受容体に対する選択的親和性	242
ヒト5-HT _{1B} , 5-HT _{1D} 及び5-HT _{1F} 受容体に対する結合親和性	242
ヒト5-HT _{1B} , 5-HT _{1D} 及び5-HT _{1F} 受容体に対する機能的活性	244
その他の5-HT受容体に対する結合親和性	245
5-HT受容体以外の各種受容体及び結合部位に対する親和性	246
2) 選択的摘出脳動脈収縮作用	248
イヌ脳底動脈及びヒト中硬膜動脈収縮作用	248
脳動脈に対する作用の選択性：冠動脈に対する作用との比較	250
3) 選択的イヌ頸動脈血流量減少作用	253
頸動脈血流量減少作用	253
頸動脈に対する作用の選択性	254
4) 三叉神経刺激によるラット硬膜での血管透過性亢進抑制作用	259
(3) 代謝物に関する試験	261
1) 5-HT _{1B} 受容体に対する機能的活性	261
2) 5-HT受容体に対する結合親和性	261
2．一般薬理試験	263

ホ．薬理作用の項の略号一覧表

略号	化学名	構造式	由来
UK-116,044 エレトリプタン	(+)-(R)-3-(1-メチルピロリジン-2-イルメチル)-5-(2-フェニルスルホニルエチル)-1 <i>H</i> -インドール		活性本体
UK-135,800	(R)-3-(2-ピロリジニルメチル)-5-[2-(フェニルスルホニル)エチル]-1 <i>H</i> -インドール		代謝物
UK-234,435	(R)-1-メチル-2-({5-[2-(フェニルスルホニル)エチル]-1 <i>H</i> -インドール-3-イル}メチル)ピロリジン 1-オキシド		代謝物

【略号】

- 5-HT : 5-ヒドロキシトリプタミン (セロトニン)。概要中の5-HT受容体の表記は、Nomenclature Committee of the International Union of Pharmacology (NC-IUPHAR)で合意された命名法^{注)}に従った。この命名法では、クローニングはされているが、組織等での発現が直接的に証明されていない受容体は小文字で記載されている。
- pKi : 受容体への見かけ上の親和定数 (Ki) の負の常用対数。
- pEC₅₀ : 最大反応の50%の反応を惹起させるのに要する作動薬濃度 (EC₅₀) の負の常用対数。
- ED₅₀ : 最大反応の50%の反応を惹起させるのに要する作動薬の用量。

注) Alexander, S.P.H. and Peters, J.A. eds (2000): TiPS Receptor and Ion Channel Nomenclature Supplement (Vol. 11), Elsevier.

ホ．薬理作用

1．効力を裏付ける薬理試験 添付資料

総括

(1) 片頭痛発作の要因及びエレクトリプタンの作用機序

片頭痛発作は、頭蓋血管周囲の三叉神経から遊離されたニューロペプチドが頭蓋血管の拡張及びその周囲に炎症を惹起し、これらの刺激が三叉神経を興奮させ、その興奮が中枢に伝導されることにより発現すると言われている。エレクトリプタンは、5-HT_{1B}、5-HT_{1D}及び5-HT_{1F}受容体の選択的作動薬であり、頭蓋血管や三叉神経に存在するこれらの受容体の活性化を介して、片頭痛発作時に発現しているとされる頭蓋血管の拡張や三叉神経からのニューロペプチドの遊離を抑制し、三叉神経の興奮を抑えることにより片頭痛発作を軽減・消失させると考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験（表ホ - 1）

エレクトリプタンは、片頭痛治療の標的受容体と考えられるヒト5-HT_{1B}、5-HT_{1D}及び5-HT_{1F}受容体に対して高い親和性を示し、いずれの受容体に対しても作動薬として作用した。ヒト5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に対する親和性及び刺激作用の効力は、比較対照薬として用いたスマトリプタンより強かった。また、ヒトの5-HT_{1D}受容体への結合はスマトリプタンより速く、解離は遅かった。一方、他の5-HT受容体サブタイプ、並びに、5-HT受容体以外の各種受容体及び結合部位に対する親和性は、5-HT_{1B}、5-HT_{1D}及び5-HT_{1F}受容体と比較して低かった。

エレクトリプタンは、摘出イヌ脳底動脈及び摘出ヒト中硬膜動脈をスマトリプタンと同程度若しくはそれ以上の効力で収縮させた。イヌ及びヒトから摘出した冠動脈も収縮させたが、その効力は脳動脈収縮作用の効力より弱く、エレクトリプタンは、冠動脈と比較して脳動脈を選択的に収縮させることが明らかとなった。冠動脈と比較したヒト中硬膜動脈に対する作用の選択性は、スマトリプタンより高かった。

エレクトリプタンは、脳動脈収縮の指標として測定した麻酔イヌの頸動脈血流量をスマトリプタンと同程度減少させた。しかし、頸動脈血流量を用量に依存して減少させる用量では、麻酔イヌの冠動脈血流量、大腿動脈血流量及び全身血圧に有意な影響を及ぼさなかった。一方、スマトリプタンは、頸動脈血流量を減少させる用量で大腿動脈血流量を減少させた。

エレクトリプタンは、冠動脈血流量に影響を及ぼさないほど軽度ではあったが、麻酔イヌの冠動脈径をスマトリプタンと同程度減少させた。しかし、その効力は頸動脈血流量減少作用の効力より弱く、エレクトリプタンは、冠動脈径と比較して頸動脈血流量を選択的に減少させることが明らかとなった。冠動脈と比較した頸動脈に対する作用の選択性は、スマトリプタンより高かった。

エレクトリプタンは、麻酔ラットの三叉神経を電気刺激したときに硬膜に惹起される血管透過性の亢進をスマトリプタンと同程度抑制した。

(3) 代謝物に関する試験（表ホ - 1）

エレクトリプタンのヒトでの血中代謝物であるUK-234,435は、5-HT_{1B}受容体の活性化を介して収縮することが明らかにされている摘出イヌ伏在静脈に影響を及ぼさなかった。一方の代謝物UK-135,800は、イヌ伏在静脈標本をエレクトリプタンと同程度の効力で収縮させ、5-HT_{1B}受容体に対する刺激作用が認められた。また、UK-135,800のヒト5-HT_{1B}、5-HT_{1D}及び5-HT_{1F}受容体に対する親和性も、エレクトリプタンと同程度であった。しかし、ヒト血中に存在するUK-135,800の最高血漿中濃度はエレクトリプタンの14%であることから、この代謝物がエレクトリプタンの薬効に寄与している程度は低いと考えられた。

表ホ - 1 - (1) エレトリプタンの効力を裏付ける薬理試験成績一覧表

試験項目	材料	試験成績		
		エレトリプタン	スマトリプタン	
(1) 片頭痛発作の要因及びエレトリプタンの作用機序				
(2) 薬効を裏付ける試験				
1) 5-HT _{1B} , 5-HT _{1D} 及び5-HT _{1F} 受容体に対する選択的親和性				
ヒト5-HT _{1B} , 5-HT _{1D} 及び5-HT _{1F} 受容体に対する親和性	ヒト組換え型5-HT _{1B} 又は5-HT _{1D} 受容体を発現させたHeLa細胞及びヒト組換え型5-HT _{1F} 受容体を発現させたHEK-293細胞	結合親和性 (pKi)		
		5-HT _{1B}	8.00	7.37
		5-HT _{1D}	8.94	8.04
		5-HT _{1F}	7.99	7.88
		5-HT _{1D} 受容体への結合・解離速度		
		結合定数 (K _{on}) (min ⁻¹ ・(nmol/L) ⁻¹)	0.254	0.026
		解離定数 (K _{off}) (min ⁻¹)	0.027	0.037
ヒト5-HT _{1B} , 5-HT _{1D} 及び5-HT _{1F} 受容体に対する機能的活性	ヒト組換え型5-HT _{1B} 又は5-HT _{1D} 受容体を発現させたCHO-K1細胞及びヒト組換え型5-HT _{1F} 受容体を発現させたLM(tk-)細胞	刺激作用 (細胞周囲の酸性化, pEC ₅₀)		
		5-HT _{1B}	7.71	6.99
		5-HT _{1D}	9.17	8.62
		5-HT _{1F}	- a)	- a)
その他の5-HT受容体に対する親和性	ヒト組換え型受容体を発現させた種々の細胞株 マウス神経芽腫細胞 (5-HT ₃) モルモット線条体 (5-HT ₄)	結合親和性 (pKi) 又は被験薬10 µmol/Lでの阻害率		
		5-HT _{1A}	7.35	5.96
		5-HT _{1E}	7.25	5.79
		5-HT _{2A}	<5.5	<5.5
		5-HT _{2B}	6.91	6.59
		5-HT _{2C}	<5.5	<5.5
		5-HT ₃	<5.5	<5.5
		5-HT ₄	<5.5	<5.5
		5-HT _{5A}	85%	43%
		5-HT ₆	6.28	<5.5
		5-HT ₇	6.70	5.86
5-HT受容体以外の各種受容体及び結合部位に対する親和性	ラット, モルモット又はブタの脳, 心臓又は肺の膜標品	IC ₅₀ (µmol/L) 又は被験薬10 µmol/Lでの阻害率		
		α ₁ アドレナリン	6.1	/
		α ₂ アドレナリン	6.1	
		ムスカリン	7.8	
		ヒスタミン(H ₁)	91%	
		β ₁ アドレナリン	14%	
		β ₂ アドレナリン	37%	
		ドパミン(D ₁)	28%	
		ドパミン(D ₂)	24%	
		アデノシン(A ₁)	13%	
		オピオイド	>10	
Ca ²⁺ チャンネル ^{b)}	14%			

pKi : 受容体への見かけ上の親和定数 (K_i) の負の常用対数。

pEC₅₀ : 最大反応の50%の反応を惹起させるのに要する作動薬濃度 (EC₅₀) の負の常用対数。

IC₅₀ : 特異的なリガンドの受容体への結合を50%抑制するのに要するエレトリプタンの濃度。

a) : エレトリプタン及びスマトリプタンのpEC₅₀値は求めることができなかったが, 両薬物とも1 nmol/Lでも5-HT_{1F}受容体の刺激作用が認められた。

b) : ジヒドロピリジンCa²⁺チャンネル。

表ホ - 1 - (2) エレトリプタンの効力を裏付ける薬理試験成績一覧表

試験項目	材料	試験成績	
		エレトリプタン	スマトリプタン
2) 選択的摘出脳動脈収縮作用			
イヌ脳底動脈及びヒト中硬膜動脈収縮作用	イヌ脳底動脈	7.16	6.82
	ヒト中硬膜動脈	7.6	7.4
脳動脈に対する作用の選択性：冠動脈に対する作用との比較	冠動脈収縮作用 (pEC ₅₀)		
	イヌ冠動脈	6.69	6.67
	ヒト冠動脈	5.69	6.05
	脳動脈に対する作用の選択性 (冠動脈 / 脳動脈) ^{a)}		
	イヌ動脈	3	1
	ヒト動脈	81	22
3) 選択的イヌ頸動脈血流量減少作用			
頸動脈血流量減少作用	麻酔イヌ (静脈内投与)	頸動脈血流量減少作用 (ED ₅₀ , µg/kg)	
		12	9
	麻酔イヌ (十二指腸内投与)	最大減少率 ^{b)} (平均値 ± 標準誤差)	
		71 ± 8%	52 ± 6%
頸動脈に対する作用の選択性	麻酔イヌ (静脈内投与)	冠動脈血流量に対する作用	
		1 ~ 1000 µg/kg : 作用なし	1 ~ 1000 µg/kg : 作用なし
		冠動脈径減少作用 (ED ₅₀ , µg/kg)	
		62.8	18.5
		頸動脈への選択性 (冠動脈径 / 頸動脈血流量) ^{c)}	
		5.23	2.06
		大腿動脈血流量減少作用 (ED ₅₀ , µg/kg)	
> 1000	35		
		全身血圧に対する作用	
		1 ~ 300 µg/kg : 作用なし	1 ~ 300 µg/kg : 作用なし
		1000 µg/kg : 13.3 mmHg上昇	1000 µg/kg : 7.3 mmHg上昇
4) 三叉神経刺激によるラット硬膜での血管透過性亢進抑制作用	麻酔ラット (静脈内投与)	硬膜での血漿蛋白漏出に対する作用	
		100, 300 µg/kg : 抑制	100, 300 µg/kg : 抑制
		すでに発現している硬膜での血漿蛋白漏出に対する作用	
		100 µg/kg : 抑制	
(3) 代謝物に関する試験		UK-135,800	UK-234,435
1) 5-HT _{1B} 受容体に対する機能的活性	摘出イヌ伏在静脈	伏在静脈収縮作用 (pEC ₅₀)	
		6.4 (エレトリプタン6.3)	作用なし
2) 5-HT受容体に対する結合親和性	ヒト組換え型受容体を発現させたHeLa細胞	結合親和性 (pK _i)	
		5-HT _{1B} :	7.99
		5-HT _{1D} :	8.19
		5-HT _{1F} :	7.35
		5-HT _{1A} :	7.29
	5-HT ₇ :	6.39	

pEC₅₀ : 最大反応の50%の反応を惹起させるのに要する作動薬濃度 (EC₅₀) の負の常用対数。

ED₅₀ : 最大反応の50%の反応を惹起させるのに要する作動薬の用量。

pK_i : 受容体への見かけ上の親和定数 (K_i) の負の常用対数。

a) : pEC₅₀値を実数に変換して比較した。

b) : エレトリプタン及びスマトリプタンとも、0.5 ~ 2 mg/kgの十二指腸内投与で、麻酔イヌの頸動脈血流量を減少させた。表中の値は、投与前値からの最大変化率。

c) : ED₅₀値により比較した。

(1) 片頭痛発作の要因及びエレクトリプタンの作用機序

片頭痛発作の要因はいまだ明らかにされていない。現在最も支持されている説として三叉神経血管説がある^{注1)}。この説によると、その実態は不明である何らかの刺激により頭蓋血管周囲に存在する求心性感覚神経の三叉神経が活性化され、神経の興奮が逆行性に伝導し、三叉神経から calcitonin gene-related peptide (CGRP) やサブスタンスPなどのニューロペプチドが遊離される。遊離したニューロペプチドは、頭蓋血管の拡張や血管透過性の亢進、そして血管周囲に炎症を惹起する。次に、これらの反応が刺激となり頭蓋血管周囲の三叉神経を興奮させ、その興奮が順行性に視床、そして大脳皮質に伝導されて痛みが発現すると考えられている (図ホ - 1)。

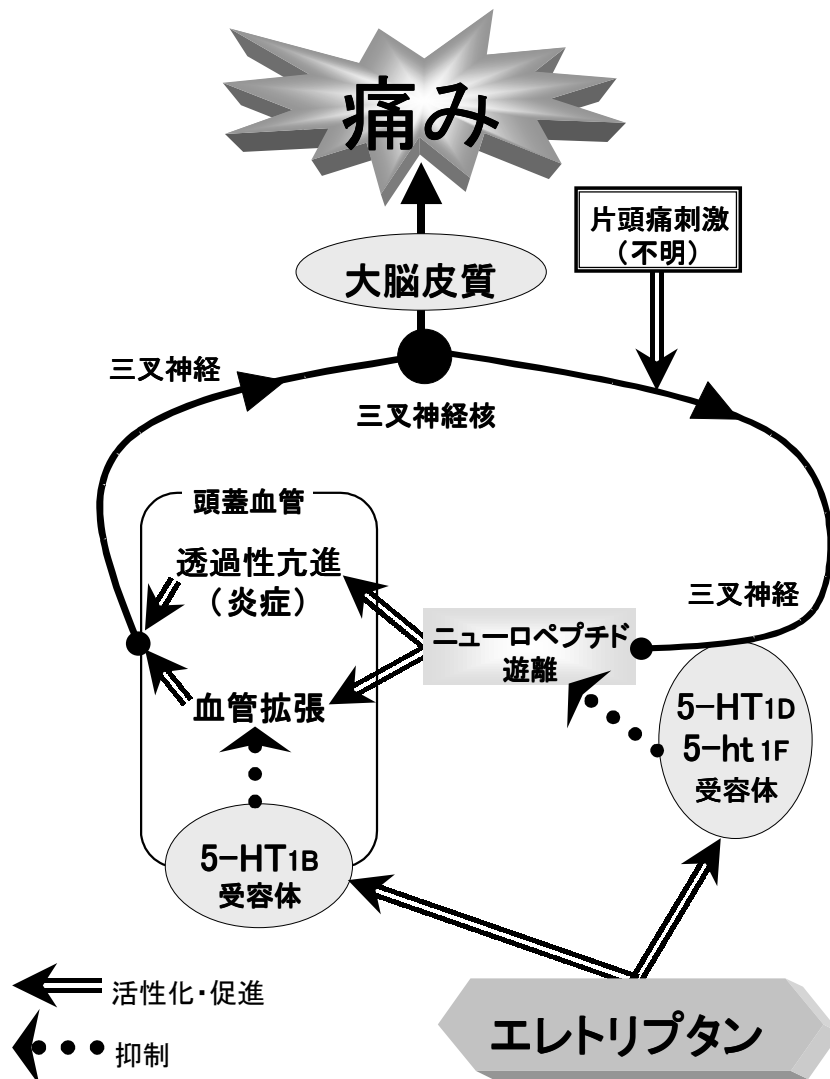
片頭痛発作時に血小板中の5-HT量の減少や尿中の5-HT代謝物の増加が報告され^{注2)}、また、5-HTの非特異的作動薬であるエルゴタミンが片頭痛に有効であることが認められたことから^{注1)}、片頭痛発作と5-HTとが関連付けられるようになった。現在5-HT受容体として、5-HT₁・5-HT₂・5-HT₃・5-HT₄・5-HT₅・5-HT₆・5-HT₇が同定され、5-HT₁には、更に5-HT_{1A}・5-HT_{1B}・5-HT_{1D}・5-HT_{1E}・5-HT_{1F}の5つのサブタイプが報告されている^{注3)注4)}。これら5-HT₁受容体サブタイプのうち、5-HT_{1B}、5-HT_{1D}及び5-HT_{1F}受容体の活性化が片頭痛発作の治療に寄与することが最近の知見から明らかになってきた^{注5)注6)}。5-HT_{1B}はシナプス後受容体として頭蓋血管平滑筋に存在し、その活性化により拡張した頭蓋血管が収縮する。5-HT_{1D}及び5-HT_{1F}受容体はシナプス前受容体として頭蓋血管周囲の三叉神経に存在し、それらの活性化によりニューロペプチドの遊離が抑制され、その結果、頭蓋血管の拡張や血管透過性の亢進が抑えられる^{注7)}。

エレクトリプタンは、片頭痛治療の標的受容体と考えられる5-HT_{1B}、5-HT_{1D}及び5-HT_{1F}受容体の作動薬であり、これらの受容体に高い親和性と選択性を有する (表ホ - 2, 3, 4, 5)。エレクトリプタンは、摘出イヌ脳底動脈やヒト中硬膜動脈を収縮させ (図ホ - 2, 表ホ - 6, 7)、麻酔イヌの頸動脈血流量を減少させる (図ホ - 4)。また、三叉神経刺激により惹起される麻酔ラットの硬膜での血管透過性の亢進もエレクトリプタンにより抑制される (表ホ - 10, 11)。CGRPやサブスタンスPがその終末に存在する三叉神経を刺激すると頭蓋静脈血中のこれらニューロペプチド濃度が上昇すること^{注8)注9)}、また、三叉神経刺激により硬膜に惹起される血管透過性の亢進がCGRP受容体拮抗薬やtachykinin NK1

-
- 注1) Moskowitz, M.A. (1992): Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine, *Trends Pharmacol. Sci.*, **13**, 307-311.
- 注2) Humphrey, P.P.A. (1991): 5-Hydroxytryptamine and the pathophysiology of migraine, *J. Neurol.*, **238**, S38-S44.
- 注3) Alexander, S.P.H. and Peters, J.A. eds (2000): TIPS Receptor and Ion Channel Nomenclature Supplement (Vol. 11), Elsevier.
- 注4) 血管平滑筋に存在する5-HT₁受容体で、スマトリプタンにより活性化されるタイプを従来5-HT_{1D}-likeと呼んでいたが、近年、この受容体が薬理的に5-HT_{1B}受容体と同一であることが明らかにされたことから、本概要では5-HT_{1B}受容体として扱う。
- 注5) Ferrari, M.D. (1998): Migrain, *Lancet*, **351**, 1043-1051.
- 注6) Hargreaves, R.J. and Shephard, S.L. (1999): Pathophysiology of migraine – new insights, *Can. J. Neurol. Sci.*, **26 (Suppl 3)**, S12-S19.
- 注7) 5-HT_{1F}受容体のmRNAはヒトの血管にも存在するが、同受容体の作動薬が血管に対して作用を示さないことから、5-HT_{1F}受容体は血管には発現していないものと考えられている (Cohen, M.L. et al. Proceedings of the 4th IUPHAR satellite meeting on Serotonin, 23-25th July, Rotterdam, 38, 1998.)。
- 注8) Uddman, R. et al. (1985): Innervation of the feline cerebral vasculature by nerve fibers containing calcitonin gene-related peptide: trigeminal origin and co-existence with substance P. *Neurosci. Lett.*, **62**, 131-136.
- 注9) Goadsby, P. et al. (1988): Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system, *Ann. Neurol.*, **23**, 193-196.

受容体拮抗薬により抑制されることから^{注)}，エレクトリプタンによる硬膜での血管透過性の亢進抑制は，三叉神経からのニューロペプチドの遊離抑制に起因している可能性が示唆される。

以上のことから，エレクトリプタンの作用機序として，拡張した頭蓋血管の収縮と，その周囲に存在する三叉神経からのニューロペプチドの遊離抑制とが考えられる（図ホ - 1）。片頭痛発作時に発現しているとされるこれらの反応が抑制されると，痛みを中枢へ伝導する三叉神経の興奮が抑えられ，その結果，頭痛が改善されると推察される。



図ホ - 1 片頭痛発作の要因とエレクトリプタンの作用機序

注) De Vries, P. et al. (1999): Pharmacological aspects of experimental headache models in relation to acute antimigraine therapy, *Eur. J. Pharmacol.*, **375**, 61-74.

(2) 薬効を裏付ける試験^{注1)}

エレトリプタンの薬効を裏付ける薬理試験として、まず、5-HT_{1B}、5-HT_{1D}及び5-HT_{1F}受容体に対する親和性と機能的活性、並びに他の5-HT受容体サブタイプ及び5-HT受容体以外の各種受容体や結合部位に対する親和性を調べた。次に、摘出イヌ脳底動脈及び摘出ヒト中硬膜動脈に対する作用並びに麻酔イヌの頸動脈血流量に対する作用を冠動脈や他の血管床に対する作用と比較し、エレトリプタンの脳動脈に対する作用の選択性を検討した。更に、麻酔ラットの三叉神経を電気刺激したときに硬膜に惹起される血管透過性の亢進に対する作用を検討し、最後に、エレトリプタンのヒト血中代謝物であるUK-234,435及びUK-135,800の薬理活性について評価した。

我が国では、エレトリプタンと同様の作用機序を有する経口片頭痛治療薬は承認されていなかった。そのため、上記の試験では、5-HT_{1B}、5-HT_{1D}及び5-HT_{1F}受容体の作動薬であり、欧米において経口片頭痛治療薬として広く臨床で使用されているスマトリプタン^{注2)}を比較対照薬として用いた。

1) 5-HT_{1B}、5-HT_{1D}及び5-HT_{1F}受容体に対する選択的親和性添付資料

頭蓋血管平滑筋に存在する5-HT_{1B}受容体、三叉神経に存在する5-HT_{1B}、5-HT_{1D}及び5-HT_{1F}受容体は、片頭痛発作治療の重要な標的受容体と考えられる^{注3)}。そこで、エレトリプタンの5-HT_{1B}、5-HT_{1D}及び5-HT_{1F}受容体に対する結合親和性、並びに機能的活性をスマトリプタンと比較検討した。また、5-HT_{1B}、5-HT_{1D}及び5-HT_{1F}受容体に対する選択性を調べるために、他の5-HT受容体サブタイプ及び5-HT受容体以外の受容体や結合部位に対するエレトリプタンの結合親和性を評価した。

ヒト5-HT_{1B}、5-HT_{1D}及び5-HT_{1F}受容体に対する結合親和性添付資料

(i) 5-HT_{1B}、5-HT_{1D}及び5-HT_{1F}受容体に対する親和性

[目的]

エレトリプタンのヒト5-HT_{1B}、5-HT_{1D}及び5-HT_{1F}受容体に対する結合親和性をスマトリプタンと比較検討した。

[方法]

ヒト組換え型5-HT_{1B}又は5-HT_{1D}受容体のどちらか一方を発現させたHeLa細胞及びヒト組換え型5-HT_{1F}受容体を発現させたHEK293細胞のホモジネートを用いた。5-HT_{1B}、5-HT_{1D}及び5-HT_{1F}受容体に対するエレトリプタン及びスマトリプタンの親和性は、³H]-5-HTとの競合結合試験により測定した。

[結果]

エレトリプタンは、ヒト5-HT_{1B}、5-HT_{1D}及び5-HT_{1F}受容体に対して高い親和性を示した(表ホ-2)。エレトリプタンの5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に対する親和性は、pK_i値を実数に変換して比較すると^{注4)}、スマトリプタンのそれぞれ4倍及び8倍であった。一方、5-HT_{1F}受容体に対するエレトリプタンの親和性は、スマトリプタンと同程度であった。

注1) エレトリプタンは1/2コハク酸塩又は1/2硫酸塩を用いた。また、*in vivo*の試験における投与量は、エレトリプタンに換算した値を示す。

注2) Moskowitz, M.A. (1992): Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine, *Trends Pharmacol. Sci.*, **13**, 307-311.

注3) 「片頭痛発作の要因及びエレトリプタンの作用機序」の項(概要240~241頁)。

注4) エレトリプタン及びスマトリプタンの5-HT_{1B}受容体に対するpK_i値を実数に変換すると、それぞれ、10.0及び42.7 nmol/L、5-HT_{1D}受容体に対するpK_i値を実数に変換すると、それぞれ、1.1及び9.1 nmol/Lになる。

表ホ - 2 エレトリプタン及びスマトリプタンの
ヒト5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}及び5-HT_{1F}受容体に対する結合親和性

	pKi		
	5-HT _{1B}	5-HT _{1D}	5-HT _{1F}
エレトリプタン	8.00 ± 0.04 (5)**	8.94 ± 0.04 (5)**	7.99 ± 0.03 (5)
スマトリプタン	7.37 ± 0.04 (20)	8.04 ± 0.02 (20)	7.88 ± 0.06 (4)

データは、平均値 ± 標準誤差で示す。括弧内は例数。
pKi：受容体への見かけ上の親和定数 (K_i) の負の常用対数。
**：p<0.01 (スマトリプタンとの比較, 対応のないt-検定)。

(ii) ヒト5-HT_{1D}受容体に対する結合及び解離速度 添付資料

[目的]

エレトリプタンのヒト5-HT_{1D}受容体に対する結合及び解離速度をスマトリプタンと比較検討した。

[方法]

結合速度は、ヒト組換え型5-HT_{1D}受容体を発現させたHeLa細胞の膜ホモジネートに[³H]-エレトリプタン又は[³H]-スマトリプタンを添加し、経時的に測定した結合量から求めた。解離速度は、上記膜ホモジネートに[³H]-エレトリプタン又は[³H]-スマトリプタンを加えて膜受容体に予め結合させた後、5-HTを添加し、経時的に測定した結合量から求めた。上記試験は、4 の条件下で行った。

[結果]

エレトリプタン及びスマトリプタンのヒト5-HT_{1D}受容体に対する結合定数(K_{on})は、それぞれ、0.254及び0.026 min⁻¹·(nmol/L)⁻¹であり、エレトリプタンの5-HT_{1D}受容体への結合速度はスマトリプタンより速かった (p<0.05, 対応のないt-検定)。一方、エレトリプタン及びスマトリプタンの5-HT_{1D}受容体からの解離定数(K_{off})は、それぞれ、0.027及び0.037 min⁻¹であり、同受容体からの解離はエレトリプタンの方が遅かった(p<0.05, 対応のないt-検定)。

[目的]

エレトリプタンのヒト5-HT_{1B} , 5-HT_{1D}及び5-HT_{1F}受容体に対する機能的活性をスマトリプタンと比較検討した。

[方法]

ヒト組換え型5-HT_{1B}又は5-HT_{1D}受容体のどちらか一方を発現させたCHO-K1細胞及びヒト組換え型5-HT_{1F}受容体を発現させたLM(tk-)細胞を用いた。CHO-K1細胞の5-HT_{1B}又は5-HT_{1D}受容体, LM(tk-)細胞の5-HT_{1F}受容体が活性化されると細胞周囲が酸性化することから, その酸性化速度をmicrophysiometryを用いて測定した。

[結果]

エレトリプタンは, ヒト5-HT_{1B} , 5-HT_{1D}あるいは5-HT_{1F}受容体を発現している培養細胞周囲の酸性化を促進し, これらいずれの受容体に対しても作動薬として作用することが確認された(表ホ-3)。エレトリプタンの5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に対する刺激作用の効力は, pEC₅₀値を実数に変換して比較すると^{注2)}, スマトリプタンのそれぞれ5倍及び3.5倍であった。一方, エレトリプタン及びスマトリプタンの5-HT_{1F}受容体に対する刺激作用のpEC₅₀値は算出することはできなかったが, その刺激作用は両薬物とも1 nmol/Lでも認められた。

表ホ-3 ヒト5-HT_{1B}又は5-HT_{1D}受容体を発現しているCHO-K1細胞の代謝活性に及ぼすエレトリプタン及びスマトリプタンの影響

	pEC ₅₀	
	5-HT _{1B}	5-HT _{1D}
エレトリプタン	7.71 ± 0.02 (4)**	9.17 ± 0.05 (8)**
スマトリプタン	6.99 ± 0.03 (4)	8.62 ± 0.12 (8)

データは, 平均値 ± 標準誤差で示す。括弧内は例数。pEC₅₀: 最大反応の50%の反応を惹起させるのに要する作動薬濃度 (EC₅₀) の負の常用対数。*: p<0.01 (スマトリプタンとの比較, 対応のないt-検定)。

注1) は5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に対する機能的活性を検討した試験, は5-HT_{1F}受容体に対する機能的活性を検討した試験に関する添付資料。

注2) エレトリプタン及びスマトリプタンの5-HT_{1B}受容体刺激に対するpEC₅₀値を実数に変換すると, それぞれ, 19.5及び102.3 nmol/L, 5-HT_{1D}受容体刺激に対するpEC₅₀値を実数に変換すると, それぞれ, 0.7及び2.4 nmol/Lになる。

[目的]

エレトリプタンの5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}及び5-HT_{1F}以外の5-HT受容体に対する結合親和性をスマトリプタンと比較検討した。

[方法]

表ホ - 4 に示す5-HT受容体を発現させた種々の細胞膜のホモジネートを用いた。各種5-HT受容体に対する親和性は、それぞれの受容体に特異的なリガンドとの競合結合試験により測定した。

[結果]

エレトリプタンは、5-HT_{1A}・5-HT_{1E}・5-HT_{2B}・5-HT₇受容体には中程度の親和性を、また、5-HT_{2A}・5-HT_{2C}・5-HT₃・5-HT₄・5-HT_{5A}・5-HT₆受容体には低い親和性を示した(表ホ - 4)。スマトリプタンの各5-HT受容体に対する親和性は、エレトリプタンと同様の傾向を示した。

表ホ - 4 エレトリプタン及びスマトリプタンの5-HT受容体に対する結合親和性

5-HT受容体	由来	pKi	
		エレトリプタン	スマトリプタン
5-HT _{1A}	ヒト ^{a)}	7.35 ± 0.08 (6)	5.96 ± 0.06 (6)
5-HT _{1E}	ヒト	7.25 ± 0.04 (6)	5.79 ± 0.07 (5)
5-HT _{2A}	ヒト	<5.5 (1)	<5.5 (1)
5-HT _{2B}	ヒト	6.91 ± 0.005 (3)	6.59 ± 0.003 (3)
5-HT _{2C}	ヒト	<5.5 (4)	<5.5 (1)
5-HT ₃	マウス神経芽細胞腫細胞	<5.5 (1)	<5.5 (1)
5-HT ₄	モルモット線条体	<5.5 (1)	<5.5 (1)
5-HT _{5A}	ヒト	1 μmol/L : 39%阻害 (2) 10 μmol/L : 85%阻害 (2)	10 μmol/L : 43%阻害 (2)
5-HT ₆	ヒト	6.28 ± 0.04 (4)	<5.5 (1)
5-HT ₇	ヒト	6.70 ± 0.06 (4)	5.86 ± 0.11 (5)

データは、平均値 ± 標準誤差で示す。括弧内は例数。

a) : ヒト組換え型受容体を発現させた種々の細胞株。

pKi : 受容体への見かけ上の親和定数 (Ki) の負の常用対数。

5-HT受容体以外の各種受容体及び結合部位に対する親和性.....添付資料

[目的]

エトトリプタンの5-HT受容体以外の各種受容体及び結合部位に対する作用を検討した。

[方法]

ラット，モルモット又はブタの脳，心臓又は肺の膜標品を用いた。各受容体又は結合部位への親和性は，特異的なリガンドとの競合結合試験により測定した。

[結果]

エトトリプタンは， α_1 及び α_2 アドレナリン受容体，ドパミン（D₁・D₂）受容体，アデノシン（A₁）受容体，オピオイド受容体，ジヒドロピリジンCa²⁺チャンネル結合部位にほとんど親和性を示さなかった（表ホ - 5）。一方， α_1 及び α_2 アドレナリン受容体，ムスカリン受容体，ヒスタミン（H₁）受容体に対しては高濃度でのみ弱い親和性が認められた。

表ホ - 5 エトトリプタンの各種受容体及び結合部位に対する結合親和性

受容体 / 結合部位	IC ₅₀ (μmol/L) / 阻害率 (エトトリプタン濃度)
α_1 アドレナリン受容体	6.1
α_2 アドレナリン受容体	6.1
ムスカリン受容体	7.8
ヒスタミン(H ₁)受容体	16% (0.1 μmol/L) 91% (10 μmol/L)
β_1 アドレナリン受容体	14% (10 μmol/L)
β_2 アドレナリン受容体	37% (10 μmol/L)
ドパミン(D ₁)受容体	28% (10 μmol/L)
ドパミン(D ₂)受容体	24% (10 μmol/L)
アデノシン(A ₁)受容体	13% (10 μmol/L)
オピオイド受容体	> 10
ジヒドロピリジンCa ²⁺ チャンネル結合部位	11% (0.1 μmol/L) 14% (10 μmol/L)

データは，2例の平均値で示す。IC₅₀：特異的なリガンドの受容体への結合を50%抑制するのに要するエトトリプタンの濃度。

[考察]

エレトリプタンは、片頭痛治療の標的受容体と考えられるヒト5-HT_{1B}、5-HT_{1D}及び5-HT_{1F}受容体に対して高い親和性を示し、いずれの受容体に対しても作動薬として作用した。また、エレトリプタンの5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に対する親和性及び刺激作用はスマトリプタンより強く、5-HT_{1F}受容体に対する親和性及び刺激作用はスマトリプタンと同程度であった。一方、他の5-HT受容体サブタイプ、並びに、5-HT受容体以外の各種受容体及び結合部位に対する親和性は、5-HT_{1B}、5-HT_{1D}及び5-HT_{1F}受容体への親和性と比較して低かった。

エレトリプタンのヒト5-HT_{1B}、5-HT_{1D}及び5-HT_{1F}受容体に対するpK_i値(8.00, 8.94及び7.99)を実数に換算すると、それぞれ、10.0, 1.1及び10.2 nmol/Lとなり、これらは、3.8, 0.4及び3.9 ng/mLの濃度に相当する。また、エレトリプタンのヒト5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に対する刺激作用のpEC₅₀値(7.71及び9.17)は、7.5及び0.3 ng/mLの濃度に相当する。更に、5-HT_{1F}受容体の刺激作用が認められた1 nmol/Lは、0.4 ng/mLの濃度になる。一方、エレトリプタン40 mgをヒトに経口投与したときの最高血漿中濃度は69.7 ng/mLであり^{注1)}、蛋白結合率(87.1%)^{注2)}を考慮して血漿中に遊離した状態で存在するエレトリプタンの濃度を算出すると9.0 ng/mLになる。これらの値を比較すると、エレトリプタンの5-HT_{1B}、5-HT_{1D}及び5-HT_{1F}受容体への結合及びこれらの受容体に対する刺激作用が認められる濃度は、臨床投与量で得られるエレトリプタンの血中濃度の範囲内にあった^{注3)}。

以上、エレトリプタンは、片頭痛治療の標的受容体と考えられる5-HT_{1B}、5-HT_{1D}及び5-HT_{1F}受容体を選択的に活性化することが示された。スマトリプタンと比較してヒトの5-HT_{1D}受容体への結合が速く、解離が遅かったことの臨床的な意義は不明ではあるが、エレトリプタンの有効性の速やかな発現や頭痛の再発率の低さを裏付ける成績の一つとも考えられる。

なお、我が国において経口片頭痛治療薬として臨床で用いられているエルゴタミンは、5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に高い親和性(pK_i値:7.60)を示すが、5-HT_{1A}・5-HT_{2A}・5-HT_{2B}・5-HT_{2C}・5-HT_{5A}・5-HT_{5B}・5-HT₇受容体にも5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体と同程度の親和性(pK_i値:7.25~8.50)を有することが報告されており^{注4)}、エレトリプタンのような5-HT_{1B}、5-HT_{1D}及び5-HT_{1F}受容体に対する選択的な親和性は認められていない。

注1) 表へ - 23 (概要302頁)。

注2) 表へ - 31 (概要312頁)。

注3) *In vitro* 試験は、蛋白成分が含まれていない条件下で実施されていることから、臨床血中濃度との比較は、蛋白結合率を考慮し、血中に遊離した状態で存在するエレトリプタン濃度を用いて行った。

注4) Villalon, C.M. et al. (1999): Canine external carotid vasoconstriction to methysergide, ergotamine and dihydroergotamine: role of 5-HT_{1B/1D} receptors and α ₂-adrenoceptors, *Br. J. Pharmacol.*, **126**, 585-594.

2) 選択的摘出脳動脈収縮作用 添付資料

片頭痛発作時には頭蓋血管が拡張し、それを収縮させることが片頭痛治療に有用であると考えられていることから^{注1)}、イヌ脳底動脈及びヒト中硬膜動脈を用いてエレトリプタンの脳動脈収縮作用をスマトリプタンと比較検討した。また、スマトリプタンは、冠動脈を収縮させることが報告されている^{注2)}。そこで、冠動脈に対するエレトリプタン及びスマトリプタンの作用を調べ、それぞれの脳動脈収縮作用と比較した。

イヌ脳底動脈及びヒト中硬膜動脈収縮作用

(i) 摘出イヌ脳底動脈収縮作用

[目的]

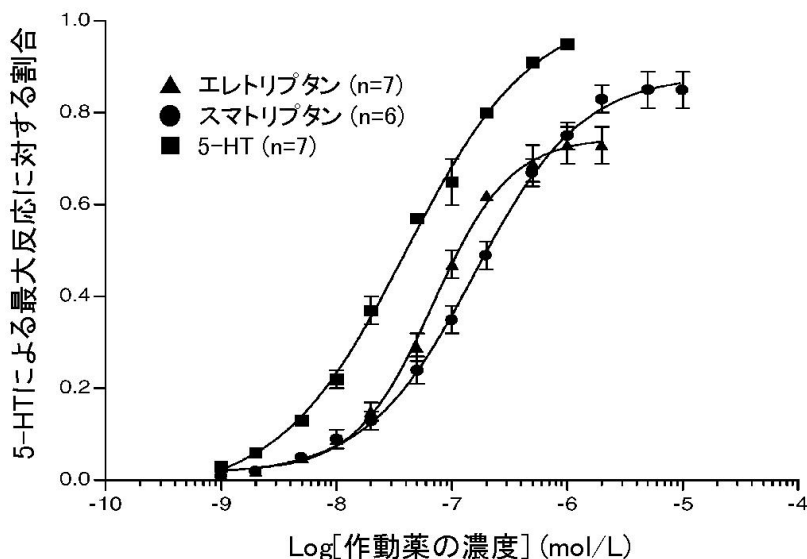
エレトリプタンの摘出イヌ脳底動脈収縮作用をスマトリプタンと比較検討した。

[方法]

エレトリプタン、スマトリプタン及び5-HTをイヌ脳底動脈標本に累積的に適用し、標本の張力の変化を等尺性に測定した。実験は、アトロピン、メピラミン、メスラジン、プラゾシン、イミプラミン（以上すべて1 μmol/L）及びコルチコステロン（10 μmol/L）の存在下で行った。

[結果]

エレトリプタン及びスマトリプタンは、イヌ脳底動脈標本を濃度依存的に収縮させた（図ホ - 2）。エレトリプタン及びスマトリプタンのイヌ脳底動脈収縮に対するpEC50値は、それぞれ、7.16及び6.82であった。エレトリプタンの脳底動脈収縮作用の効力は、pEC50値を実数に変換して比較すると^{注3)}、スマトリプタンの2倍であった。エレトリプタンによる最大収縮反応（Emax）は、5-HTによる最大反応と比較して弱かった（表ホ - 7）。



図ホ - 2 エレトリプタン及びスマトリプタンの摘出イヌ脳底動脈収縮作用データは、平均値 ± 標準誤差で示す。摘出イヌ脳底動脈の張力の増加は、5-HT 初回累積適用時の最大反応に対する割合で表わす。

注1) 「片頭痛発作の要因及びエレトリプタンの作用機序」の項参照（概要240～241頁）。

注2) MaassenVanDenBrink, A. et al. (1998): Coronary side-effect potential of current and prospective antimigraine drugs, *Circulation* **98**, 25-30.

注3) エレトリプタン及びスマトリプタンの摘出イヌ脳底動脈収縮に対するpEC50値を実数に変換すると、それぞれ、69.2及び151.4 nmol/Lになる。

(ii) エレトリプタンの摘出イヌ脳底動脈収縮作用における5-HT_{1B}又は5-HT_{1D}受容体の関与

[目的]

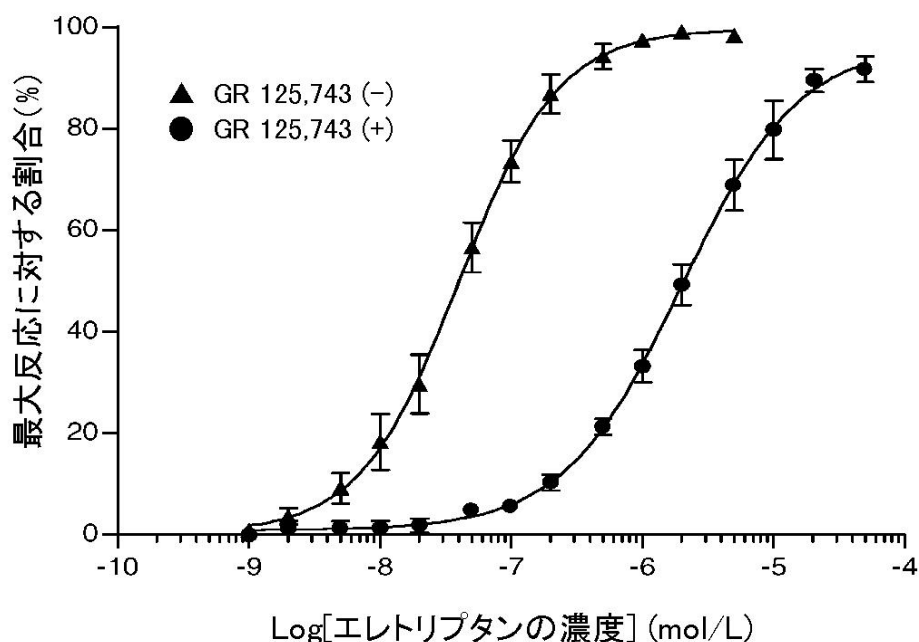
エレトリプタンのイヌ脳底動脈収縮作用が5-HT_{1B}又は5-HT_{1D}受容体を介する反応であることを確認するために、両受容体の拮抗薬であるGR 125,743^{注)}のエレトリプタンによる摘出イヌ脳底動脈収縮反応に対する作用を検討した。

[方法]

エレトリプタンを摘出イヌ脳底動脈に累積的に適用することにより濃度反応曲線を描いた。洗浄後、GR 125,743を加え、再びエレトリプタンを累積的に適用して濃度反応曲線を描き、最初の反応曲線と比較した。実験は、アトロピン、メピラミン、メスラジン、プラゾシン、イミプラミン（以上すべて1 μmol/L）及びコルチコステロン（10 μmol/L）の存在下で行った。

[結果]

GR 125,743（1 ~ 30 nmol/L）は、エレトリプタンのイヌ脳底動脈における濃度反応曲線を、最大反応を変化させることなく濃度依存的に右方に平行移動させた（図ホ - 3は、GR 125,743 30 nmol/Lの作用を示す）。この結果から、エレトリプタンの脳底動脈収縮作用は、5-HT_{1B}あるいは5-HT_{1D}受容体の活性化を介していることが確認された。



図ホ - 3 摘出イヌ脳底動脈におけるエレトリプタンの用量反応曲線に対する5-HT_{1B/1D}受容体拮抗薬GR 125,743（30 nmol/L）の影響
データは、6例の平均値 ± 標準誤差で示す。摘出イヌ脳底動脈の張力の増加は、5-HTによる最大収縮の百分率で表わす。

注) Scopes, D.I.C. et al. (1994): Selective 5-HT_{1D} antagonists: a novel series of biarylanilides, 207th National Meetings of the American Chemical Society, San Diego, March 13-17, Abstract 164.

(iii) 摘出ヒト中硬膜動脈収縮作用

[目的]

エレトリプタンの摘出ヒト中硬膜動脈に対する作用をスマトリプタンと比較検討した。

[方法]

インドメタシン (0.1 $\mu\text{mol/L}$) 存在下, エレトリプタン, スマトリプタン及び5-HTを摘出ヒト中硬膜動脈標本に累積的に適用し, 標本の張力の変化を等尺性に測定した。

[結果]

イヌ脳底動脈と同様, エレトリプタンは, 濃度依存的にヒト中硬膜動脈標本を収縮させた。エレトリプタンのヒト中硬膜動脈収縮に対する pEC_{50} 値及び最大収縮反応 (E_{max}) は, スマトリプタンと同程度であった (表ホ - 6)。

表ホ - 6 摘出ヒト中硬膜動脈収縮に対するエレトリプタン, スマトリプタン及び5-HTの効力比較

	pEC_{50}	E_{max}
エレトリプタン	7.6 ± 0.2	98 ± 6
スマトリプタン	7.4 ± 0.1	103 ± 13
5-HT	7.9 ± 0.2	123 ± 7

データは, 5例の平均値 \pm 標準誤差で示す。 pEC_{50} : 最大反応の50%の反応を惹起させるのに要する作動薬濃度 (EC_{50}) の負の常用対数。 E_{max} : プロスタグランジン $\text{F}_{2\alpha}$ (1 $\mu\text{mol/L}$) による反応を100%とした百分率。

脳動脈に対する作用の選択性: 冠動脈に対する作用との比較

(i) 摘出イヌ冠動脈に対する作用

[目的]

エレトリプタン及びスマトリプタンの摘出イヌ冠動脈に対する作用を検討し, それぞれの脳底動脈に対する作用と比較した。

[方法]

エレトリプタン, スマトリプタン及び5-HTを摘出イヌ冠動脈 (左回旋枝) に累積的に適用し, 標本の張力の変化を等尺性に測定した。実験は, アトロピン, メピラミン, メスラジン, プラゾシン, イミプラミン (以上すべて1 $\mu\text{mol/L}$) 及びコルチコステロン (10 $\mu\text{mol/L}$) の存在下で行った。

[結果]

エレトリプタンは, 濃度依存的にイヌ冠動脈標本を収縮させ, その効力はスマトリプタンと同程度であった (表ホ - 7)。また, エレトリプタン及びスマトリプタンにより惹起されたイヌ冠動脈の最大収縮反応は, いずれも, 5-HTにより惹起される最大反応と差は認められなかった。

エレトリプタンの冠動脈収縮作用と脳底動脈収縮作用の効力を, pEC_{50} 値を実数に変換して比較すると^{注)}, エレトリプタンは, 冠動脈と比較して脳底動脈を3倍選択的に収縮させることが明らかとなった (表ホ - 7)。一方, スマトリプタンの冠動脈に対する作用は, 脳底動脈に対する作用と同程度であり, 脳動脈に対する選択性はみられなかった。

注) エレトリプタンの摘出イヌ冠動脈及び脳底動脈収縮に対する pEC_{50} 値を実数に変換すると, それぞれ, 204.2及び69.2 nmol/Lになる。

表ホ - 7 摘出イヌ脳底動脈及び冠動脈収縮に対するエレトリプタン及びスマトリプタンの効力比較

	冠動脈		脳底動脈	
	pEC ₅₀	E _{max}	pEC ₅₀	E _{max}
エレトリプタン	6.69 ± 0.22 (9)	111 ± 16	7.16 ± 0.03 (7) ^{***}	77 ± 4 [#]
スマトリプタン	6.67 ± 0.13 (8)	90 ± 4	6.82 ± 0.06 (6)	89 ± 4

データは、平均値 ± 標準誤差で示す。括弧内は例数。pEC₅₀値：最大反応の50%の反応を惹起させるのに要する作動薬濃度（EC₅₀値）の負の常用対数。E_{max}：5-HTによる最大反応を100%とした百分率。^{***}：p<0.001（スマトリプタンとの比較，対応のないt-検定）。[#]：p<0.05（5-HTとの比較，対応のあるt-検定）。

(ii) 摘出ヒト冠動脈に対する作用

[目的]

摘出ヒト冠動脈に対するエレトリプタン及びスマトリプタンの作用を検討し，それぞれの摘出ヒト中硬膜動脈に対する作用と比較した。

[方法]

エレトリプタン，スマトリプタン及び5-HTを摘出ヒト冠動脈（右心外膜動脈）に累積的に適用し，標本の張力の変化を等尺性に測定した。

[結果]

エレトリプタン及びスマトリプタンはヒト冠動脈標本を収縮させた。しかし，エレトリプタン及びスマトリプタンにより惹起されるヒト冠動脈標本の最大収縮反応（E_{max}）は，いずれも，5-HTによる最大反応と比較して弱かった（表ホ - 8）。また，エレトリプタンの冠動脈収縮作用は，pEC₅₀値を実数に変換して比較すると^{注)}，スマトリプタンの1/2であった。

エレトリプタン及びスマトリプタンの冠動脈収縮作用と中硬膜動脈収縮作用（表ホ - 6 参照）の効力を，pEC₅₀値を実数に変換して比較すると^{注)}，エレトリプタンは81倍，スマトリプタンは22倍選択的に脳動脈を収縮させることが明らかとなった。

表ホ - 8 摘出ヒト冠動脈収縮に対するエレトリプタン，スマトリプタン及び5-HTの効力比較

	pEC ₅₀	E _{max}
エレトリプタン	5.69 ± 0.24 [*]	27 ± 6.1 [#]
スマトリプタン	6.05 ± 0.20	35 ± 18 [#]
5-HT	6.46 ± 0.15	83 ± 9.3

データは，9例の平均値 ± 標準誤差で示す。pEC₅₀：最大反応の50%の反応を惹起させるのに要する作動薬濃度（EC₅₀）の負の常用対数。

E_{max}：KCl（100 mmol/L）による反応を100%とした百分率。

^{*}：p<0.05（スマトリプタンとの比較，対応のあるt-検定），[#]：p<0.05（5-HTとの比較，対応のあるt-検定）。

注) エレトリプタンの摘出ヒト冠動脈及び中硬膜動脈収縮に対するpEC₅₀値を実数に変換すると，それぞれ，2041.7及び25.1 nmol/L，スマトリプタンでは，それぞれ，891.3及び39.8 nmol/Lになる。

[考察]

エレトリプタンは、摘出イヌ脳底動脈をスマトリプタンより強い効力で、また、摘出ヒト中硬膜動脈をスマトリプタンと同程度の効力で収縮させた。エレトリプタンの摘出イヌ脳底動脈収縮における濃度反応曲線は、5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}拮抗薬のGR125,743により右方に平行移動した。また、エレトリプタンによる摘出ヒト中硬膜動脈の収縮も、GR 125,743で拮抗されることが報告されている^{注1)}。脳血管には5-HT_{1D}受容体は存在しないことが示されていることから^{注2)注3)}、エレトリプタンの脳動脈収縮作用は5-HT_{1B}受容体の活性化を介した反応であると考えられた。

エレトリプタンの摘出ヒト中硬膜動脈収縮作用のpEC₅₀値(7.6)は、9.6 ng/mLの濃度に相当する。この値は、エレトリプタン40 mgをヒトに経口投与したときに血中に遊離した状態で存在するエレトリプタンの濃度(9.0 ng/mL)^{注4)}と同程度であった。

エレトリプタンは摘出イヌ及びヒト冠動脈も収縮させた。しかし、ヒト冠動脈の最大収縮反応は5-HTによる最大反応の1/3であり^{注5)}、また、その効力は、摘出イヌ脳底動脈及び摘出ヒト中硬膜動脈収縮作用の効力より弱かった。摘出ヒト冠動脈収縮作用と摘出ヒト中硬膜動脈収縮作用の効力を比較すると、エレトリプタンは中硬膜動脈を81倍選択的に収縮させることが明らかとなった。このエレトリプタンの中硬膜動脈に対する作用の選択性は、スマトリプタンの中硬膜動脈選択性と比較して約4倍高かった。

エレトリプタンの摘出ヒト冠動脈収縮に対するpEC₅₀値(5.69)は、781.0 ng/mLの濃度に相当する。一方、予想される単回最高臨床用量である40 mgをヒトに経口投与したときの最高血漿中遊離型エレトリプタン濃度は9.0 ng/mLである^{注4)}。これらの濃度を比較すると、エレトリプタンの臨床用量で冠動脈の収縮が発現する可能性は低いと考えられた。

以上の結果から、エレトリプタンは、冠動脈にほとんど影響を及ぼすことなく、片頭痛発作時に発現していると考えられている頭蓋血管の拡張を抑制する可能性が示唆された。

注1) Van den Broek, R.W.M. et al. (1999): Pharmacological analysis of eletriptan-induced contraction in the human isolated middle meningeal artery, *Cephalalgia*, **19**, 398-399.

注2) Hamel, E. et al. (1993): Expression of mRNA for the serotonin 5-hydroxytryptamine_{1D} receptor subtype in human and bovine cerebral arteries, *Mol. Pharmacol.*, **44**, 242-246.

注3) Bouchelet, I. et al. (1996): Differential expression of sumatriptan-sensitive 5-hydroxytryptamine receptors in human trigeminal ganglia and cerebral blood vessels, *Mol. Pharmacol.*, **50**, 219-223.

注4) 「5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}及び5-HT_{1F}受容体に対する選択的親和性」の項(概要247頁)。

注5) 摘出イヌ冠動脈の試験では、メスラジンにより5-HT_{2A}受容体を遮断した条件下で行ったため、5-HTによる収縮反応が減弱し、その結果、エレトリプタンと5-HTのE_{max}に差が認められなかった可能性が考えられる。

3) 選択的イヌ頸動脈血流量減少作用.....添付資料

エレトリプタンは、冠動脈と比較して摘出脳動脈を選択的に収縮させることが示されたことから、*in vivo*におけるエレトリプタンの脳動脈収縮作用を麻酔イヌの頸動脈血流量を指標にスマトリプタンと比較検討した。また、頸動脈に対する選択性を調べる目的で、頸動脈血流量に対するエレトリプタンの作用と、冠動脈血流量及び冠動脈径、大腿動脈血流量並びに全身血圧に対する作用とを比較した。

頸動脈血流量減少作用

[目的]

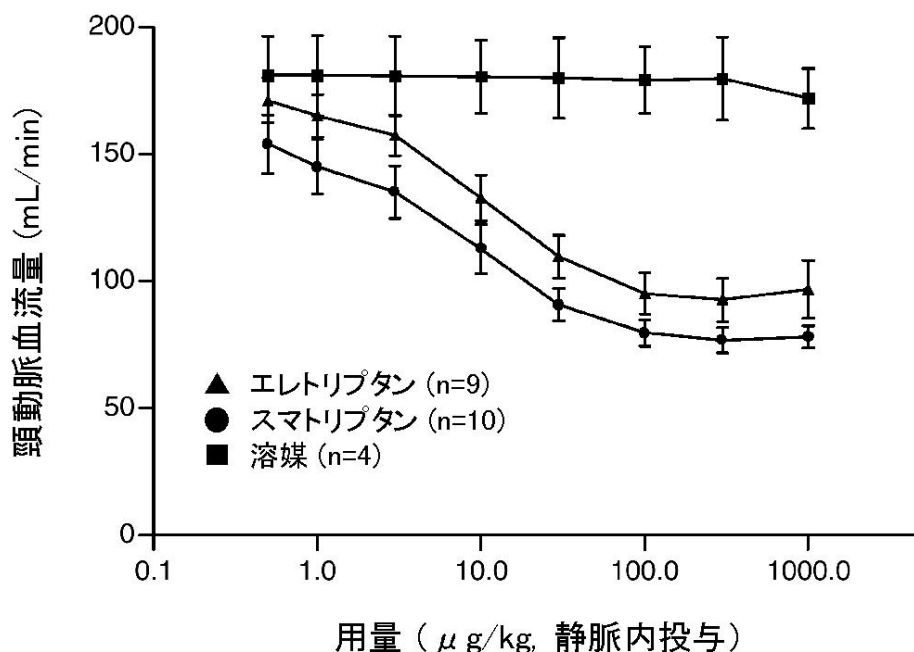
エレトリプタンの麻酔イヌの頸動脈血流量に対する作用を静脈内及び十二指腸内投与によりスマトリプタンと比較検討した。

[方法]

麻酔したイヌの頸動脈血流量は、左総頸動脈に装着した電磁血流プローブ（直径2.5 mm）にて測定した。エレトリプタン及びスマトリプタンは、5分間隔で静脈内に累積的に投与した。5-HT_{1B}受容体の関与を検討する試験では、5-HT_{1B}受容体拮抗薬であるメチオセピン^注を、エレトリプタンの累積投与の20分前に静脈内投与した。十二指腸内投与の場合は、エレトリプタン及びスマトリプタンを40分間隔で投与した。

[結果]

エレトリプタンは、1～1000 µg/kgの静脈内投与で、頸動脈血流量を減少させた（図ホ - 4）。頸動脈血流量の減少量は、スマトリプタンと同程度であった。頸動脈血流量の減少に対するエレトリプタン及びスマトリプタンのED₅₀値は、それぞれ、12及び9 µg/kgと算出された。

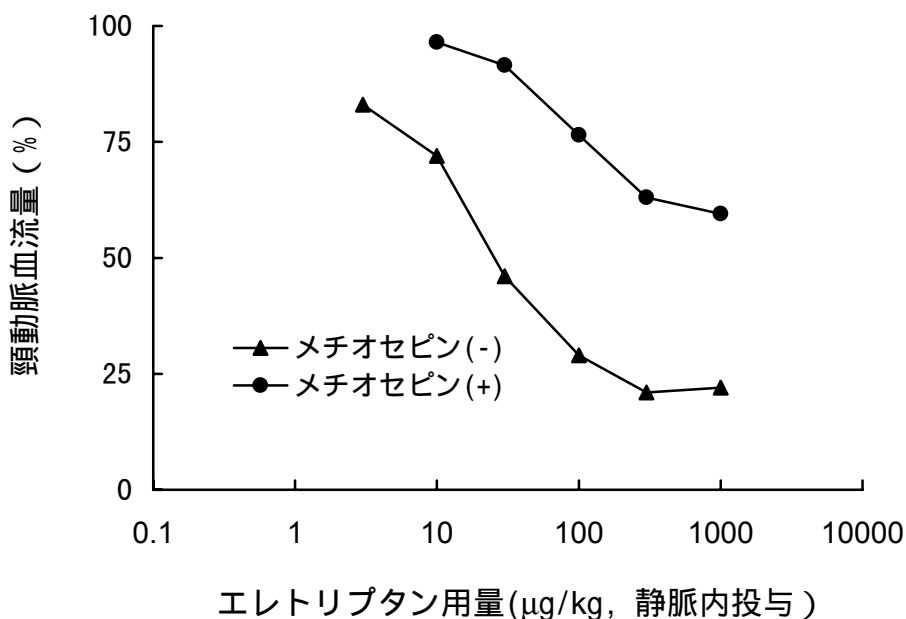


図ホ - 4 麻酔イヌの頸動脈血流量に及ぼすエレトリプタン及びスマトリプタンの影響
データは、平均値 ± 標準誤差で示す。溶媒は生理食塩液。

注) Pauwels, P.J. and Palmier, C. (1994): Inhibition by 5-HT of forskolin-induced cAMP formation in the renal opossum epithelial cell line OK: mediation by a 5-HT_{1B} like receptor and antagonism by methiothepin, *Neuropharmacol.*, **33**, 67-75.

エレトリプタンによる頸動脈血流量減少の用量反応曲線は、メチオセピン（1 mg/kg）の静脈内投与で右方に移動したことから（図ホ - 5），エレトリプタンによる頸動脈血流量減少作用は、5-HT_{1B}受容体の活性化を介する反応であることが確認された。

エレトリプタンは、また、0.5～2 mg/kgの十二指腸内投与で、頸動脈血流量をスマトリプタンと同程度減少させた（最大減少率：エレトリプタン71.8±8%，スマトリプタン52±6%，4例の平均値±標準誤差）。



図ホ - 5 エレトリプタンによる麻酔イヌの頸動脈血流量減少に対するメチオセピンの影響
データは、薬物投与前値を100%とする2例の平均値で示す。メチオセピン（1 mg/kg）は、エレトリプタンを累積投与する20分前に静脈内投与した。

頸動脈に対する作用の選択性

(i) 冠動脈に対する作用

(a) 冠動脈血流量に対する作用

[目的]

エレトリプタンの頸動脈に対する作用の選択性を調べるために、麻酔イヌの冠動脈血流量に対する作用をスマトリプタンと比較検討した。

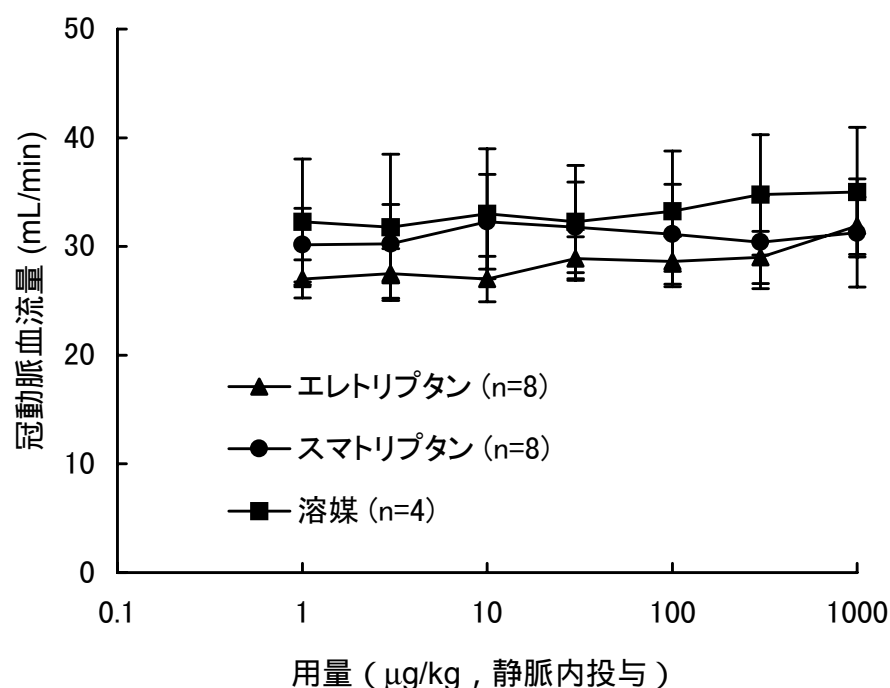
[方法]

麻酔したイヌの冠動脈血流量は、左回旋枝に装着した電磁血流プローブ（直径2 mm）にて測定した。エレトリプタン及びスマトリプタンは、5分間隔で静脈内に累積的に投与した。

[結果]

エレトリプタン及びスマトリプタンは、1～1000 µg/kgの静脈内投与で、冠動脈血流量に影響を及ぼさなかった^{注)}（図ホ - 6）。

注) 麻酔イヌの冠動脈血流量に対するエレトリプタンの作用は十二指腸内投与でも検討し、頸動脈血流量を減少させた0.5～2 mg/kgで影響を及ぼさないことを確認した（添付資料）。



図ホ - 6 麻酔イヌの冠動脈血流量に及ぼすエレットリプタン及びスマトリプタンの影響
データは、平均値 ± 標準誤差で示す。溶媒は生理食塩液。

(b) 冠動脈径に対する作用

[目的]

エレットリプタン及びスマトリプタンの冠動脈に対する作用を更に検討するために、麻酔イヌの冠動脈径を測定し、頸動脈血流量に対する作用と比較した。

[方法]

麻酔したイヌの冠動脈径は、左回旋枝に装着した超音波ディメンジョンゲージ (Sonomicrometer, 1~8 mm) にて測定した。エレットリプタン及びスマトリプタンは、5分間隔で静脈内に累積的に投与した。

[結果]

エレットリプタン及びスマトリプタンは、1~1000 μg/kgの静脈内投与で、用量依存的に麻酔イヌの冠動脈径を減少させた^{注1)}。エレットリプタン及びスマトリプタン1000 μg/kgの静脈内投与により最大に変化した冠動脈径は、それぞれ、薬物投与前値^{注2)}の2.6及び2.5%に相当する96 ± 13及び84 ± 25 μm (5例の平均値 ± 標準誤差)であった。エレットリプタン及びスマトリプタンは、1000 μg/kgの静脈内投与でも冠動脈血流量に影響を及ぼさなかったことから、両薬物による冠動脈径の変化量は、いずれも、冠動脈血流量に影響を及ぼさないほど軽度であることが明らかとなった。

注1) 麻酔イヌの冠動脈径は、エレットリプタン 0.5~2 mg/kgの十二指腸内投与でも減少したが、その最大変化率は投与前値の1%未満に過ぎなかった。また、エレットリプタン 20 μg/kg/分を10分間静脈内に持続注入したときに惹起される冠動脈径の減少は、硝酸グリセリン 3 μg/kg/分を10分間静脈内に投与することにより回復した(いずれも添付資料)。

注2) エレットリプタン及びスマトリプタン投与前の冠動脈径の平均値は、それぞれ、3663 及び3355 μmであった。

エレトリプタン及びスマトリプタンの冠動脈径減少作用を，それぞれのED₅₀値により比較すると，エレトリプタンの冠動脈径に対する作用はスマトリプタンの約1/3であった^{注)}(表ホ - 9)。また，エレトリプタン及びスマトリプタンの冠動脈径減少作用と頸動脈血流量減少作用の効力をED₅₀値で比較すると，エレトリプタンは頸動脈血流量を約5倍選択的に減少させることが明らかとなった(表ホ - 9)。一方，スマトリプタンの頸動脈に対する作用の選択性は約2倍とエレトリプタンより低かった。

表ホ - 9 麻酔イヌにおける頸動脈血流量減少及び冠動脈の減少に対するエレトリプタン及びスマトリプタンの効力比較

	ED ₅₀ (μg/kg, 静脈内投与)		頸動脈への選択性 (冠動脈/頸動脈)
	頸動脈血流量	冠動脈径	
エレトリプタン	12* [10-15.5] (9)	62.8** [37-107] (9)	5.23*
スマトリプタン	9 [7-11] (10)	18.5 [11-31] (10)	2.06

データは平均値で示す。括弧内は，95%信頼限界及び例数。

ED₅₀：最大反応の50%の反応を惹起させるのに要する作動薬の用量。

* **：p<0.05, p<0.01 (スマトリプタンとの比較，分散分析)。

(ii) 大腿動脈血流量に対する作用

[目的]

エレトリプタンの頸動脈に対する作用の選択性を調べるため，大腿動脈血流量に対する作用を麻酔イヌを用いてスマトリプタンと比較検討した。

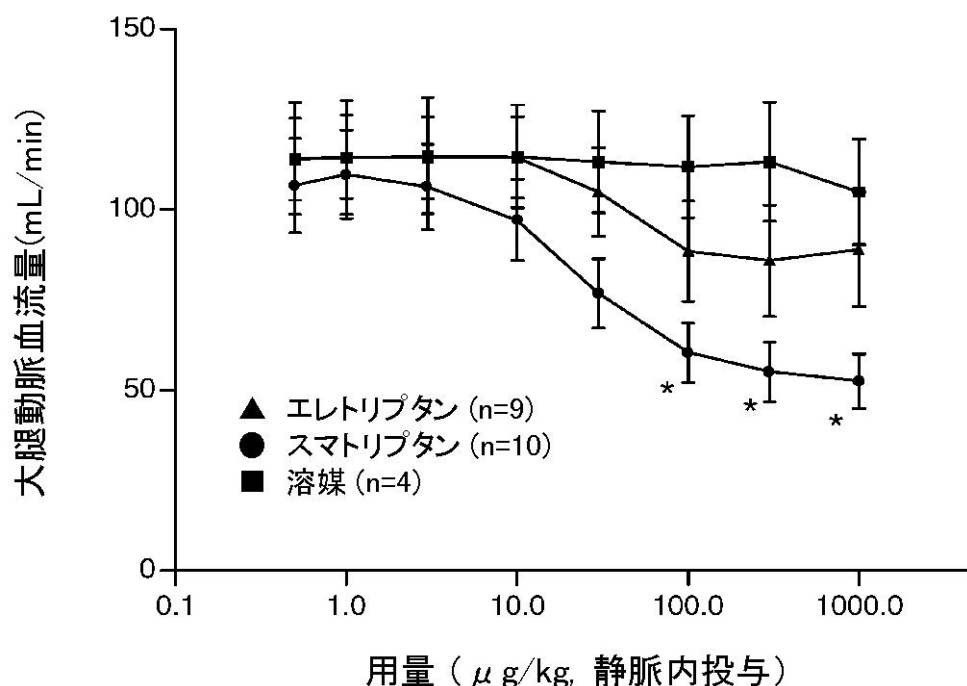
[方法]

麻酔したイヌの大腿動脈血流量は，左大腿動脈に装着した電磁血流プローブ(直径2.5 mm)にて測定した。エレトリプタン及びスマトリプタン(1~1000 μg/kg)は，5分間隔で静脈内に累積的に投与した。

[結果]

エレトリプタンは，1~1000 μg/kgの静脈内投与で，大腿動脈血流量に有意な影響を及ぼさなかった(図ホ - 7)。一方，スマトリプタンは，用量依存的に大腿動脈血流量を減少させた。スマトリプタンの大腿動脈血流量減少に対するED₅₀値は35 μg/kgであり，頸動脈血流量を減少させた用量(1~100 μg/kg)の範囲内であった(図ホ - 4 参照)。

注) 左回旋枝を狭窄させたイヌにおいても，エレトリプタンの冠動脈に対する作用の効力は，スマトリプタンの1/4であった(冠動脈血流量を50%減少させ，冠動脈血管抵抗を5倍に増大させる用量は，エレトリプタン及びスマトリプタンで，4及び1 μg/kgであった：添付資料)。



図ホ - 7 麻酔イヌの大腿動脈血流量に及ぼすエトレリプタン及びスマトリプタンの影響
データは、平均値 ± 標準誤差で示す。溶媒は生理食塩液。* : p<0.05 (溶媒投与
群との比較, 共分散分析)。

(iii) 末梢血管床に対する作用

[目的]

エトレリプタンの頸動脈に対する作用の選択性を調べるため、末梢血管床に対する作用を麻酔イヌの全身血圧を指標にスマトリプタンと比較検討した。

[方法]

麻酔したイヌの血圧は、右大腿動脈に挿入したカニューレを圧トランスデューサーに接続して測定した。エトレリプタン及びスマトリプタン (1 ~ 1000 μg/kg) は、5 分間隔で静脈内に累積的に投与した。

[結果]

エトレリプタンは、1 ~ 300 μg/kgの静脈内投与では平均血圧に影響を及ぼさなかったが、1000 μg/kgでは血圧を軽度 (13.3 mmHg) 上昇させた^{注)}。また、スマトリプタンも1000 μg/kgの静脈内投与で血圧を7.3 mmHg増加させた。心拍数は、エトレリプタン及びスマトリプタン 1 ~ 1000 μg/kgの静脈内投与で変化しなかった。

注) 麻酔イヌの平均血圧に対するエトレリプタンの作用は十二指腸内投与でも検討し、0.5 ~ 2 mg/kgで影響を及ぼさないことを確認した (添付資料)。

[考察]

エレクトリプタンは、脳動脈収縮の指標として測定した麻酔イヌの頸動脈血流量を5-HT_{1B}受容体の活性化を介して用量依存的に減少させた。また、エレクトリプタンは、冠動脈血流量に影響を及ぼさないほど軽度ではあったが、麻酔イヌの冠動脈径を減少させた。冠動脈径に対する作用と頸動脈血流量に対する作用の効力を比較すると、エレクトリプタンは頸動脈血流量を選択的に減少させることが明らかとなった。エレクトリプタンで認められた頸動脈に対する作用の選択性は、摘出脳動脈への選択性と同様、スマトリプタンより高かった。

エレクトリプタンは、頸動脈血流量を用量に依存して減少させる用量では、大腿動脈血流量及び全身血圧に有意な影響を及ぼさなかった。一方、スマトリプタンは、頸動脈血流量を減少させる用量で、大腿動脈血流量を減少させた。

以上の *in vivo* 試験の結果からも、エレクトリプタンは、冠動脈や他の末梢血管床にほとんど影響を及ぼすことなく片頭痛発作時に発現していると考えられている頭蓋血管の拡張を抑制する可能性が示唆された。

なお、我が国において経口片頭痛治療薬として臨床で使用されているエルゴタミンは、頸動脈血流量を減少させる用量で、全身血圧及び肺動脈血管抵抗を増大させ、冠動脈血流量及び心拍数を減少させることが報告されており^{注)}、エレクトリプタンでみられた頸動脈に対する作用の選択性は認められていない。

注) Van de Water, A. et al. (1996): Selective vasoconstriction by alniditan in the carotid vascular bed of anaesthetized dogs, *Eur. J. Pharmacol.*, **299**, 127-137.

4) 三叉神経刺激によるラット硬膜での血管透過性亢進抑制作用 添付資料

[目的]

三叉神経由来のニューロペプチドにより惹起される硬膜での血管透過性の亢進及びそれに引き続き発現する炎症は、頭蓋血管の拡張とならんで片頭痛発作の要因の一つと考えられている^{注)}。そこで、麻酔ラットの三叉神経を電気刺激したときに惹起される血管透過性の亢進に対するエレクトリプタンの作用をスマトリプタンと比較検討した。

[方法]

麻酔したラットに、^[125I]-ヒトアルブミン (50 μCi/kg) を静脈内投与し、その15分後から三叉神経節を3分間電気刺激 (5 Hz, 2 msec, 2.2 mA) した。刺激終了後、速やかに組織を摘出し、その放射活性を測定した。エレクトリプタン及びスマトリプタン (30~300 μg/kg) は、電気刺激の10分前に静脈内投与した。すでに発現している血管透過性の亢進に対する作用を検討する試験では、三叉神経を5分間電気刺激 (5 Hz, 5 msec, 1.2 mA) 後、エレクトリプタン (100 μg/kg) を静脈内投与した。更にその5分後に^[125I]-ヒトアルブミン (50 μCi/kg) を静脈内投与した。

[結果]

エレクトリプタンは、100及び300 μg/kgの静脈内投与で、ラット硬膜での血漿蛋白の漏出を抑制した (表ホ - 10)。エレクトリプタンの抑制作用は、三叉神経が投射している頭蓋の硬膜に選択的で、三叉神経が投射していない顔面組織の結膜及び下唇では、血漿蛋白の漏出抑制は認められなかった。眼瞼では100 μg/kgで血漿蛋白漏出の有意な抑制がみられたのみで、用量依存性は認められなかった。スマトリプタンも、100 μg/kg以上の静脈内投与で、硬膜での血漿蛋白の漏出を抑制した (表ホ - 10)。エレクトリプタンは、また、100 μg/kgの静脈内投与で、三叉神経の刺激によりすでに発現している硬膜での血漿蛋白の漏出を選択的に抑制した (表ホ - 11)。

表ホ - 10 麻酔ラットの三叉神経刺激による血漿蛋白漏出に及ぼすエレクトリプタン及びスマトリプタンの影響

		血漿蛋白漏出比			
		硬膜	結膜	眼瞼	下唇
溶媒	(10)	1.91 ± 0.35	2.66 ± 0.49	5.04 ± 1.19	3.82 ± 0.92
エレクトリプタン (μg/kg)	30 (7)	1.59 ± 0.39	2.20 ± 0.70	4.38 ± 2.12	3.75 ± 0.42
	100 (8)	1.04 ± 0.16*	1.98 ± 0.46	1.40 ± 0.35*	4.47 ± 0.52
	300 (8)	1.02 ± 0.19*	3.09 ± 0.64	4.77 ± 1.59	3.11 ± 0.26
溶媒	(10)	1.83 ± 0.20	2.86 ± 0.48	8.20 ± 2.22	2.20 ± 0.37
スマトリプタン (μg/kg)	30 (8)	1.34 ± 0.20	2.03 ± 0.28	2.62 ± 0.62*	1.84 ± 0.23
	100 (8)	1.14 ± 0.16*	2.54 ± 0.92	4.63 ± 2.92	2.71 ± 0.44
	300 (7)	0.97 ± 0.18*	1.27 ± 0.30*	2.73 ± 1.39	2.02 ± 0.54

データは、電気刺激終了から10分後の平均値 ± 標準誤差で示す。括弧内は例数。血漿蛋白漏出比は、三叉神経を電気刺激した側と非刺激側の血漿蛋白漏出の比で表わす。溶媒は生理食塩液。

*: p<0.05 (溶媒投与群との比較, 対応のないt-検定)。添付資料 Table 14 a)とb)とを結合。

注) 「片頭痛発作の要因及びエレクトリプタンの作用機序」の項 (概要240~241頁)。

表ホ - 11 麻酔ラットの三叉神経刺激により惹起された血漿蛋白漏出に及ぼすエレクトリプタンの影響

	血漿蛋白漏出比			
	硬膜	結膜	眼瞼	下唇
溶媒	1.71 ± 0.2	0.99 ± 0.2	1.00 ± 0.1	2.00 ± 0.2
エレクトリプタン 100 µg/kg	0.98 ± 0.1*	0.85 ± 0.1	1.05 ± 0.1	1.74 ± 0.2

データは、エレクトリプタン投与10分後の10例の平均値 ± 標準誤差で示す。血漿蛋白漏出比は、三叉神経を電気刺激した側と非刺激側の血漿蛋白漏出の比で表す。溶媒は生理食塩液。*: p<0.05 (溶媒投与群との比較, 対応のないt-検定)。

[考察]

エレクトリプタンは、三叉神経の刺激により惹起されるラット硬膜での血管透過性の亢進を、スマトリプタンと同程度抑制した。また、すでに発現している硬膜での血管透過性の亢進に対しても抑制作用を示した。しかし、三叉神経が投射していない組織の血管透過性亢進に対してはほとんど影響を及ぼさなかった。

以上の結果から、エレクトリプタンは、片頭痛発作時に発現していると考えられている頭蓋血管周囲の炎症を抑制する可能性が示唆された。

(3) 代謝物に関する試験

エレトリプタンをヒトに経口投与すると、主要代謝物としてUK-234,435及びUK-135,800が血中に検出される^{注1)}。そこで、これらの代謝物の薬理活性を検討した。

1) 5-HT_{1B}受容体に対する機能的活性添付資料

[目的]

UK-234,435及びUK-135,800の5-HT_{1B}受容体に対する機能的活性を摘出イヌ伏在静脈の収縮反応を指標にエレトリプタンと比較検討した。摘出イヌ伏在静脈には5-HT_{1B}受容体が存在し、その活性化により収縮反応が発現することが報告されている^{注2)}。

[方法]

摘出イヌ伏在静脈にUK-234,435、UK-135,800及びエレトリプタンを累積的に適用し、標本の張力の変化を等尺性に測定した。実験は、アトロピン、メピラミン、メスラジン、プラゾシン、イミプラミン（以上すべて1 µmol/L）及びコルチコステロン（10 µmol/L）の存在下で行った。

[結果]

UK-234,435（1 nmol/L～10 µmol/L）は、イヌ伏在静脈を収縮させなかった。一方、UK-135,800（1 nmol/L～10 µmol/L）は、濃度依存的にイヌ伏在静脈標本を収縮させ、5-HT_{1B}受容体に対して作動薬として作用することが明らかとなった。UK-135,800のイヌ伏在静脈収縮に対するpEC₅₀値は6.4と、エレトリプタンと同程度の効力を示した（エレトリプタンのpEC₅₀値は6.3）。

2) 5-HT受容体に対する結合親和性添付資料

[目的]

エレトリプタンと同程度の5-HT_{1B}受容体に対する刺激作用が認められたUK-135,800について、ヒト5-HT受容体に対する結合親和性を検討した。

[方法]

ヒト組換え型5-HT受容体を発現させた種々の細胞膜のホモジネートを用いた。各種5-HT受容体に対する親和性は、それぞれの受容体に特異的なリガンドとの競合結合試験により測定した。

[結果]

UK-135,800は、5-HT_{1B}、5-HT_{1D}及び5-HT_{1F}受容体に対してpK_i値がそれぞれ7.99、8.19及び7.35と、エレトリプタンと同程度の高い親和性を示した（エレトリプタンのpK_i値は8.00、8.94及び7.99）。また、エレトリプタンが中程度の親和性を示した5-HT_{1A}及び5-HT₇受容体に対しても、pK_i値がそれぞれ7.29及び6.39と、エレトリプタンと同程度の親和性が認められた（エレトリプタンのpK_i値は7.35及び6.70）。

[考察]

エレトリプタンの代謝物についてその薬理活性を検討したところ、UK-234,435は5-HT_{1B}に対する刺激作用を示さなかったが、UK-135,800は、エレトリプタンと同程度の5-HT_{1B}、5-HT_{1D}及び5-HT_{1F}受容体に対する結合親和性と5-HT_{1B}受容体に対する刺激作用を示した。しかし、エレトリプタン 120

注1) へ。「健常成人における体内動態、代謝及び排泄、血漿中代謝物」の項（概要313頁）。

注2) Cushing, D.J. et al. (1994): Serotonin-induced contraction in canine coronary artery and saphenous vein: role of a 5-HT_(1D-like) receptor, *Life Sci.*, **54**, 1671-1680.

mgをヒトに経口投与した場合に血中に存在するUK-135,800の最高血漿中濃度及び血漿中濃度-時間曲線下面積は、それぞれ、エレトリプタンの14%及び16%であり^{注1)}、一方、蛋白結合率はエレトリプタンと同程度であることから^{注2)}、UK-135,800がエレトリプタンの臨床効果に寄与している程度は低いと考えられた。

[結論]

エレトリプタンは、片頭痛治療の標的受容体と考えられるヒト5-HT_{1B}、5-HT_{1D}及び5-HT_{1F}受容体に対して高い親和性を示し、いずれの受容体に対しても作動薬として作用した。これらの5-HT受容体に対する結合親和性及び刺激作用が認められる濃度は、蛋白結合率を考慮したエレトリプタンの臨床血中濃度の範囲内であった。一方、他の5-HT受容体に対する親和性は、5-HT_{1B}、5-HT_{1D}及び5-HT_{1F}受容体への親和性と比較して低かった。

エレトリプタンは、摘出ヒト中硬膜動脈及び摘出イヌ脳底動脈をそれぞれの種の冠動脈と比較して選択的に収縮させた。エレトリプタンによるヒト中硬膜動脈の収縮作用は臨床血中濃度と同程度の濃度で認められたが、ヒト冠動脈収縮作用は臨床血中濃度と乖離していた。更に、脳動脈収縮の指標として測定した麻酔イヌの頸動脈血流量を、冠動脈血流量、大腿動脈血流量及び全身血圧に有意な影響を及ぼさない用量で選択的に減少させた。エレトリプタンの冠動脈と比較した脳動脈に対する作用の選択性は、これらいずれの*in vitro* 及び*in vivo* 試験においてもスマトリプタンより高かった。エレトリプタンは、また、三叉神経節の電気刺激により惹起されるラット硬膜での血管透過性の亢進を抑制した。

以上の薬理試験成績から、エレトリプタンは、冠動脈や他の末梢血管床にほとんど影響を及ぼすことなく、その有効性が期待できる新規抗片頭痛薬と考えられた。

注1) へ。「健常成人における体内動態，吸収，血漿中濃度」の項（概要302頁）。

注2) 表へ - 14（概要293頁）。

2. 一般薬理試験^{注1)} 添付資料

エレトリプタンの一般薬理作用を検討した(表ホ-12)。エレトリプタンの投与量は、静脈内投与の場合には、麻酔イヌの頸動脈血流量を減少させるED₅₀値(12 µg/kg)^{注2)}の約80倍に相当する1 mg/kgを最高用量とした。経口投与の場合には、国内で実施した試験では300 mg/kg、外国で実施した試験では一般症状観察及び覚醒イヌを用いた試験を除き10 mg/kgに最高用量を設定した^{注3)}。In vitro 試験では、摘出大動脈に対する作用を検討した試験を除き、10 µmol/L(3.8 µg/mL)を最高濃度に設定した。

(1) 中枢神経系に対する作用..... 添付資料

エレトリプタンをラットに経口投与すると、30 mg/kgで軽度の血管拡張(紅潮)、100 mg/kg以上で体温低下及び体重減少、300 mg/kgで自発運動及び筋力の低下等が認められた。また、マウスに経口投与すると、100 mg/kg以上で自発運動量の減少及び鎮痛作用、300 mg/kgでヘキソバルピタール睡眠の延長がみられた。しかし、アルコール睡眠、電撃・ペンテトラゾール・ストリキニーネ誘発痙攣及び協調運動には影響を及ぼさなかった。

(2) 呼吸及び循環器系に対する作用..... 添付資料

エレトリプタンを覚醒イヌに静脈内投与すると、0.075及び0.25 mg/kgでは血行動態に変化はみられなかったが、0.75 mg/kgでは収縮期及び拡張期血圧の上昇、心拍数及び心拍出量の増加並びにPR間隔の短縮が認められた。エレトリプタン 1.5 mg/kgを覚醒イヌに経口投与した場合にも、静脈内投与とほぼ同様の所見が認められた。しかし、血管収縮の指標である血管抵抗は、エレトリプタンの静脈内及び経口投与によりほとんど変化しなかった。また、エレトリプタンを麻酔犬に静脈内投与した場合には、1 mg/kgで平均血圧が軽度(13.3 mmHg)上昇したのみで、心拍数は変化しなかった^{注4)}。更に、エレトリプタンを経口投与した覚醒イヌでは、犬吠や不穏状態がみられている^{注5)}。以上のことから、覚醒イヌで認められた血行動態の変化は、エレトリプタンの心血管系に対する直接的な作用によるものではなく、行動の変化に起因する二次的な変化と考えられた。

エレトリプタンは、麻酔イヌの除細動に要する電気刺激の閾値を変化させず、高濃度で摘出ウサギ大動脈を軽度収縮させたにすぎなかった。

呼吸器系機能の指標であるラットの血中ガス及び摘出気管の静止張力は、エレトリプタンにより影響を受けなかった。

(3) 体性神経系に対する作用..... 添付資料

エレトリプタンは、麻酔ネコの腓腹筋の静止張力及び坐骨神経刺激による腓腹筋の収縮に影響を及ぼさなかった。

注1) エレトリプタンは、外国で実施した試験では1/2硫酸塩を、国内で実施した試験では臭化水素酸塩を用いた。また、in vivo の試験における投与量は、エレトリプタンに換算した値を示す。

注2) 「頸動脈血流量減少作用」の項(概要253頁)。

注3) 外国で実施した試験は、開発の初期段階にその薬理学的特性を調べる目的で実施されたため、安全性に重点を置いた国内の試験と比較して投与量が低く設定されている。

注4) 「末梢血管床に対する作用」の項(概要257頁)。

注5) 表二-10(概要179頁)。

(4) 自律神経系に対する作用 添付資料

自律神経作用薬によるモルモット摘出回腸の収縮反応あるいは麻酔ネコの血圧変化は、エトレリプタンでほとんど影響を受けなかったか、あるいは最高用量で軽度抑制されたにすぎなかった。

交感神経の電気刺激による麻酔ネコの瞬膜収縮は、エトレリプタンの0.1 及び 1 mg/kgの静脈内投与で増強された。5-HTは交感神経刺激作用を有することが明らかにされていることから^{注1)}、エトレリプタンの静脈内投与でみられた瞬膜収縮増強作用は、比較的高用量での非選択的な5-HT受容体刺激作用に起因する可能性が考えられる。

(5) 消化器系に対する作用 添付資料

エトレリプタンは、ウサギ摘出回腸の自動運動を最高濃度で軽度抑制したにすぎず、マウス小腸輸送能及びラットの胃酸分泌には影響を及ぼさなかった。

(6) 泌尿器系及び生殖器系に対する作用 添付資料

エトレリプタンをラットに経口投与すると、100 mg/kgでNa⁺排泄を減少したものの、最高用量の300 mg/kgでは尿量及び電解質排泄に影響は認められなかった。また、エトレリプタンは、摘出子宮の自動運動及びオキシトシン誘発収縮に影響を及ぼさなかった。

(7) 各種受容体及び酵素に対する作用 添付資料

各種受容体に対するリガンドとの競合結合試験において、エトレリプタンは、 α_1 及び α_2 アドレナリン受容体、ドパミン(D₁・D₂)受容体、アデノシン(A₁)受容体、オピオイド受容体、ジヒドロピリジンCa²⁺チャンネル結合部位にほとんど親和性を示さなかった。一方、 α_1 及び α_2 アドレナリン受容体、ムスカリン受容体、ヒスタミン(H₁)受容体に対しては高濃度で親和性が認められた。しかし、これら受容体への特異的なリガンドの結合を50%抑制するのに要するエトレリプタンの濃度(IC₅₀値)は、エトレリプタン40 mgをヒトに経口投与したときに血中に遊離した状態で存在するエトレリプタン濃度(9.0 ng/mL)^{注2)}の250倍以上であった。したがって、エトレリプタンの臨床用量で、 α_1 及び α_2 アドレナリン受容体、ムスカリン受容体並びにヒスタミン(H₁)受容体が関与する有害事象が発現する可能性は低いと考えられた。

アセチルコリンエステラーゼ及びNa⁺/K⁺ ATPアーゼ活性は、エトレリプタンにより影響を受けなかった。

[結論]

エトレリプタンの一般薬理試験において、重篤な有害事象の発現を予測させる所見は認められなかった。

注1) Bowman, W.C. et al. (1968): Drugs acting at autonomic ganglia, "Textbook of Pharmacology 1st ed", 700, Blackwell Scientific Publications, Oxford, Edinburgh.

注2) 「5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}及び5-HT_{1F}受容体に対する選択的親和性」の項(概要247頁)。

表ホ - 12 - (1) エレトリプタン的一般薬理試験成績一覧表

試験項目	方法	動物	投与経路	用量 (mg/kg) 及び試験成績
1. 中枢神経系に対する作用				
(1) 一般症状観察 ^{a)}	多次元観察法	ラット	経口	30: 軽度の血管拡張 (紅潮) 100: 体温軽度低下, 体重軽度減少 300: 自発運動低下, 筋力低下, 血管拡張 (紅潮), 体温低下 (2.3℃, 投与後2時間), 食糞 (3/4例, 投与後2時間)(以上の所見は, 6時間後には回復), 摂餌量・摂水量減少, 体重減少
(2) 自発運動量に対する作用 ^{b)}	回転かご法	マウス	経口	30: 作用なし 100, 300: 抑制 (34, 66%)
(3) 睡眠延長作用	アルコール睡眠 ^{a)}	マウス	経口	0.1, 1, 10: 作用なし
	ヘキソメチン睡眠 ^{b)}	マウス	経口	30, 100: 作用なし 300: 延長 (1.4倍)
(4) 抗痙攣作用 ^{b)}	電撃痙攣	マウス	経口	30, 100, 300: 作用なし
	ペンテトゾール痙攣			
	ストリコネ痙攣			
(5) 鎮痛作用 ^{b)}	酢酸ライソグ	マウス	経口	30: 作用なし 100, 300: 抑制 (36, 59%)
(6) 協調運動に対する作用 ^{a)}	回転棒法	マウス	経口	0.1, 1, 10: 作用なし
2. 呼吸及び循環器系に対する作用				
(1) 血圧, 心拍数及び心電図に対する作用 ^{a)}	覚醒下, 循環器系パラメーター (収縮期血圧・拡張期血圧・心拍数・心拍出量・dP/dt max・血管抵抗・心電図)の測定	マウス	静脈内	0.075, 0.25: 作用なし 0.75: 収縮期血圧上昇 (45.3 mmHg) 拡張期血圧上昇 (36.8 mmHg) 心拍数増加 (54.2 bpm) 心拍出量増加 (831 mL/min) PR間隔短縮 (16.8 msec)
			経口	0.5: 心拍数増加 (31.5 bpm) QT間隔短縮 (31.5 msec) 1.5: 心拍数増加 (30.5 bpm) 拡張期血圧上昇 (22.7 mmHg) 収縮期血圧上昇 (34.5 mmHg)
(2) 心室細動に対する作用 ^{a)}	電気刺激誘発細動	マウス	静脈内	100 µg/kg/min 10分: 除細動に要する電気刺激の閾値影響なし
(3) 摘出大動脈に対する作用 ^{a)}	静止張力	ウサギ	<i>in vitro</i>	10 µmol/L ^{c)} : 作用なし 100 µmol/L: 収縮 (3 µmol/Lの5-HTによる収縮の21%)
(4) 呼吸に対する作用 ^{a)}	血液 pH, pO ₂ , pCO ₂	ラット	静脈内	1: 作用なし
(5) 摘出気管に対する作用 ^{a)}	静止張力	モルモット	<i>in vitro</i>	0.1, 1, 10 µmol/L: 作用なし
3. 体性神経に対する作用				
(1) 腓腹筋収縮 (神経 - 筋伝達) に対する作用 ^{a)}	静止張力	麻酔 マウス	静脈内	0.01, 0.1, 1: 作用なし
	坐骨神経電気刺激			

a): 外国データ (添付資料)。

b): 国内データ (添付資料)。

c): エレトリプタン 10 µmol/Lは, 3.8 µg/mLに相当する。

表ホ - 12 - (2) エレトリプタンの一般薬理試験成績一覧表

試験項目	方法	動物	投与経路	用量 (mg/kg) 及び試験成績
4. 自律神経系に対する作用				
(1) 自律神経作用薬による摘出回腸の収縮に対する作用	アセチルコリン収縮 ^{b)}	モルモット	<i>in vitro</i>	0.1, 1, 3 μmol/L : 作用なし 10 μmol/L ^{c)} : 抑制 (19%, 可逆的)
	5-HT収縮 ^{b)}			0.1, 1, 3 μmol/L : 作用なし 10 μmol/L : 抑制 (48%, 可逆的)
	BaCl ₂ 収縮 ^{b)}			0.1, 1, 3, 10 μmol/L : 作用なし
	ヒスタミン収縮 ^{a)}			0.1, 1 μmol/L : 作用なし 10 μmol/L : 競合的拮抗 (用量反応曲線)
(2) 自律神経作用薬による血圧及び心拍数変化に対する作用 ^{a)}	5-HT, アセチルコリン, イソプロテレノール, ヒスタミン, フェニレフリン投与	麻酔 無	静脈内	0.01, 0.1 : 作用なし 1 : 血圧に作用なし フェニレフリンによる徐脈反応抑制 (-13 bpm - 1 bpm), 反射性頻脈増強 (+4bpm +9bpm)
(3) 瞬膜収縮に対する作用 ^{a)}	静止張力	麻酔 無	静脈内	0.01 : 作用なし 0.1 : 0.5 Hz刺激時収縮力増加 (1.3倍) 1 : 静止張力増加 (2.0倍) 0.5及び1Hz刺激時収縮力増加 (1.6及び1.4倍)
	交感神経電気刺激 (0.5, 1, 2, 4 Hz)			
5. 消化器系に対する作用				
(1) 小腸輸送能に対する作用 ^{b)}	炭末輸送	マウス	経口	30, 100, 300 : 作用なし
(2) 摘出回腸自動運動に対する作用 ^{b)}	自動運動	ウサギ	<i>in vitro</i>	0.1, 1 μmol/L : 作用なし 10 μmol/L : 収縮力抑制 (28%, 可逆的)
(3) 胃酸分泌に対する作用 ^{a)}	酸度	ラット	経口	0.1, 1, 10 : 作用なし
6. 泌尿器系及び生殖系に対する作用				
(1) 腎機能に対する作用 ^{b)}	尿量, Na ⁺ ・K ⁺ ・Cl ⁻ 排泄 (投与後0~5時間)	ラット	経口	30 : 作用なし 100 : Na ⁺ 減少 (38%) 300 : 作用なし
(2) 摘出子宮に対する作用 ^{a)}	自動収縮	非妊 娠ラット	<i>in vitro</i>	0.1, 1, 10 μmol/L : 作用なし
	オキシトシン収縮			
7. 各種受容体及び酵素に対する作用				
(1) 各種受容体に対する親和性 ^{a)}	脳, 心臓, 肺組織の各種受容体へのリガンドとの競合結合	ラット モルモット ブタ	<i>in vitro</i>	IC ₅₀ ^{d)} 1 : 6.1 μmol/L (2.3 μg/mL) 2 : 6.1 μmol/L (2.3 μg/mL) Δスカリン : 7.8 μmol/L (3.0 μg/mL) ヒスタミン受容体 : > 10 μmol/L (3.8 μg/mL)
				10 μmol/Lでの阻害率 1 : 14% 2 : 37% ドパミン (D1) : 28% ドパミン (D2) : 24% アデニン (A1) : 13% ジヒドロピリジンCa ²⁺ チャンネル結合部位 : 14% (0.1 μmol/L : 11%) ヒスタミン (H1) : 91% (0.1 μmol/L : 16%)
(2) 各種酵素活性に対する作用 ^{a)}	アセチルコリンエステラーゼに対する作用	電気 ウサギ	<i>in vitro</i>	10 μmol/L : 作用なし
	Na ⁺ /K ⁺ ATPアーゼに対する作用	腎臓		

a) : 外国データ (添付資料)。

b) : 国内データ (添付資料)。

c) : エレトリプタン10 μmol/Lは, 3.8 μg/mLに相当する。

d) : 特異的なりガンドの受容体への結合を50%抑制するのに要するエレトリプタンの濃度。